

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Φαρμακοεπαγόμενη μανία από αντιανοϊκά φάρμακα σε ηλικιωμένους. Συστηματική ανασκόπηση αναφορών περιπτώσεων

Θ. Κυζιρίδης

Ψυχίατρος – Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός. Η εμφάνιση μανίας σε όψιμη ηλικία είναι ασυνήθης και πρέπει να εγείρει υποψίες υποκείμενης οργανικής νόσου ή φαρμακοεπαγόμενου συμβάματος. Τα αντιανοϊκά φάρμακα, που χρησιμοποιούνται συχνά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, μπορεί σπανίως να αποτελούν εκλυτικό παράγοντα για την εμφάνιση μανίας. Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της χρήσης αντιανοϊκών φαρμάκων και της εμφάνισης μανίας σε ηλικιωμένα άτομα.

Υλικό-Μέθοδος. Πραγματοποιήσαμε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PubMed και ScienceDirect με στόχο την ανεύρεση αναφορών περιπτώσεων για φαρμακοεπαγόμενη μανία από αντιανοϊκά φάρμακα μετά την ηλικία των 50. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε τον Μάρτιο 2022.

Αποτελέσματα. Στην εργασία συμπεριλήφθηκαν 13 μελέτες με 19 ασθενείς που παρουσίασαν μανία (χωρίς ή με ψυχωτικά συμπτώματα) ή υπομανία μετά την ηλικία των 50 ετών. Ένας ασθενής, που περιλαμβανόταν σε μια εργασία με δύο αναφορές περίπτωσης, δεν συμπεριλήφθηκε λόγω της ηλικίας του (28 ετών). Οι 17 από τους 18 υπόλοιπους ασθενείς ήταν άνω των 60 ετών. Κάποιοι είχαν ελεύθερο ψυχιατρικό ιστορικό, άλλοι είχαν ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής ή άλλων ψυχιατρικών νοσημάτων. Σε 17 από τις 18 περιπτώσεις, η κλινική εικόνα, που συνήθως εμφανιζόταν μέσα στην πρώτη εβδομάδα, σχετιζόταν μόνο με αναστολέα χολινεστεράσης και σε μία περίπτωση με μεμαντίνη. Η ντονεπεξίλη ήταν το φάρμακο που εμπλεκόταν συχνότερα (13/17 ασθενείς).

Συμπεράσματα. Τα αντιανοϊκά φάρμακα μπορούν να επάγουν μανία, αν και σπανίως, ακόμη και σε ασθενείς με ελεύθερο ψυχιατρικό ιστορικό. Από αυτά τα φάρμακα, προσοχή χρειάζονται οι αναστολείς χολινεστεράσης και, ιδιαίτερα, η ντονεπεξίλη. Απαιτείται πολύ μεγαλύτερος αριθμός ασθενών σε πλαίσιο προοπτικών μελετών προκειμένου να εξαχθούν πιο αξιόπιστα συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά: Αναστολείς χολινεστεράσης, Μανία, Μεμαντίνη, Υπομανία, Φαρμακοεπαγόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Θ. Κυζιρίδης. Φαρμακοεπαγόμενη μανία από αντιανοϊκά φάρμακα σε ηλικιωμένους. Συστηματική ανασκόπηση αναφορών περιπτώσεων. Επιστημονικά Χρονικά 2024; 29(2): 176-186

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μανία όψιμης έναρξης είναι ασυνήθης αλλά σοβαρή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από: (1) διακριτό μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο που εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50 ετών και (2) απουσία προηγούμενου ιστορικού μανιακού επεισοδίου [1]. Επιπλέον, συμπτώματα που παρατηρούνται σε νοσολογικές διεργασίες των ηλικιωμένων, όπως η άνοια και το ντελίριο, μπορεί να μιμούνται τη μανία [2]. Είναι θέμα που δεν έχει διερευνηθεί αρκετά και η εμφάνιση μανιακού επεισοδίου για πρώτη φορά σε όψιμη ηλικία πρέπει να εγείρει υποψία για υποκείμενη οργανική νόσο ή φαρμακοεπαγόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια.

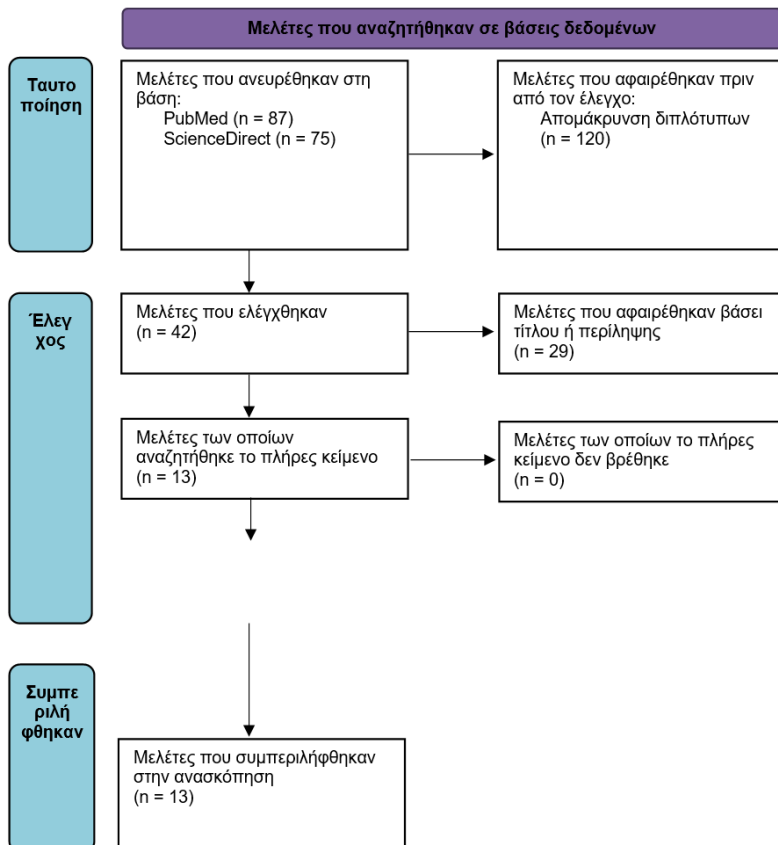
Με βάση υπόθεση που είχε διατυπωθεί πριν από μισό αιώνα, η περίσσεια ακετυλοχολίνης σχετιζόταν με την κατάθλιψη

ενώ το έλλειμά της με τη μανία [3]. Παρ' όλα αυτά, στην κλινική πράξη φαίνεται ότι αντιανοϊκά φάρμακα, όπως οι αναστολείς χολινεστεράσης, μπορούν να επάγουν μανιακό επεισόδιο.

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της τυχόν σχέσης μεταξύ αντιανοϊκών φαρμάκων και μανίας όψιμης έναρξης όπως αποτυπώνεται από δημοσιευμένες αναφορές περιπτώσεων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ακολουθήθηκαν οι οδηγίες PRISMA για την εκπόνηση της συστηματικής ανασκόπησης (Γράφημα 1) [4].



Γράφημα 1. Διάγραμμα ροής: Φαρμακοεπαγόμενη μανία από αντιανοϊκά φάρμακα σε άτομα άνω των 50 ετών.

Οι εργασίες ταυτοποιήθηκαν με αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και ScienceDirect. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε τον Μάρτιο 2022 με τη χρήση των όρων («Donepezil» OR «Donepezil-induced» OR «Galantamine» OR «Galantamine-induced» OR «Rivastigmine» OR «Rivastigmine-induced» OR «Memantine» OR «Memantine-induced» OR «Cholinesterase Inhibitors» OR «Cholinesterase Inhibitors-induced») AND («Mania» OR «Hypomania» OR «Bipolar disorder»). Τέθηκε περιορισμός όσον αφορά το είδος των μελετών (αναφορές περιπτώσεων) αλλά όχι ως προς την ημερομηνία ή τη γλώσσα δημοσίευσης. Συμπεριλήφθηκαν περιπτώσεις για τις οποίες υπήρχε αιτιολογική σχέση μεταξύ αντιανοϊκού φαρμάκου και εκδήλωσης μανιακής ή υπομανιακής συμπτωματολογίας με ή χωρίς ψυχωτικά συμπτώματα. Δεν συμπεριλήφθηκαν περιπτώσεις εκδήλωσης αμιγώς ψυχωτικής συμπτωματολογίας.

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν φύλο και ηλικία, ατομικό και οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό, λοιπό ατομικό αναμνηστικό, διάγνωση για την οποία χορηγήθηκε το αντιανοϊκό φάρμακο (και πως τεκμηριώθηκε η διάγνωση), αντιανοϊκό φάρμακο, δόση και χρονικό διάστημα εντός του οποίου εκδηλώθηκε η κλινική εικόνα της μανίας ή υπομανίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανευρέθηκαν 162 εργασίες από τις οποίες 120 ήταν διπλότυπες. Από τις υπόλοιπες μελέτες που ελέγχθηκαν οι 29 αφαιρέθηκαν,

βάσει του τίτλου ή της περίληψης, ως μη σχετικές με το αντικείμενο της εργασίας. Οι υπόλοιπες 13 συμπεριλήφθηκαν στην εργασία και το πλήρες κείμενο ανευρέθηκε από όλες (Πίνακας 1) [5-17].

Σε αυτές περιγράφονται συνολικά 19 περιπτώσεις ασθενών, 8 ανδρών και 11 γυναικών. Από αυτές τις περιπτώσεις δεν ελήφθη υπόψη ο ένας από τους δύο άνδρες ασθενείς των Tourian et al. [15] καθώς ήταν 28 ετών. Επίσης, δεν είναι αποσαφηνισμένο αν στις εργασίες των Benazzi [5, 6] και Benazzi & Rossi [7] υπήρχε αλληλοεπικάλυψη ασθενών. Παρ' όλα αυτά, θεωρήθηκε ότι επρόκειτο για διαφορετικούς ασθενείς.

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 71,05 (50-81) έτη. Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν 69,28 (50-79) έτη και αυτή των γυναικών 72,18 (64-81) έτη. Από τους 18 ασθενείς, οι 15 παρουσίαζαν επιβεβαιωμένη ή πιθανή άνοια, κυρίως τύπου Alzheimer, ή γνωστικά ελλείμματα που να δικαιολογούν τη χορήγηση αντιανοϊκού φαρμάκου. Από αυτούς, 4 είχαν ελεύθερο ατομικό/οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό, 1 είχε οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής, 6 είχαν ατομικό ιστορικό διπολικής διαταραχής και 6 ατομικό ιστορικό κατάθλιψης.

Από τις υπόλοιπες περιπτώσεις, οι Tourian et al. [15] περιέγραψαν την περίπτωση άνδρα 64 ετών, με ελεύθερο ψυχιατρικό ιστορικό, ο οποίος χρησιμοποίησε χωρίς ιατρική συνταγή τη ντονεπεζίλη που είχε χορηγηθεί στη σύζυγό του, με συνέπεια να εκδηλώσει μανία. Οι Rao et al. [8] περιέγραψαν την περίπτωση άνδρα 50 ετών που παρουσίαζε γνωστικά ελλείμματα (MMSE 25/30). Πιθανώς,

Πίνακας 1. Αναφορές περιπτώσεων φαρμακοεπαγόμενης μανίας από αντιανοϊκά φάρμακα σε άτομα άνω των 50 ετών.

Εργασία	Φύλο & ηλικία	Ψυχιατρικό ιστορικό	Ατομικό αναμνηστικό	Αιτία χορήγησης αντιανοϊκού	Αντιανοϊκό και εμφάνιση κλινικής εικόνας
Benazzi 1998 [5]	Γυναίκα 78 ετών	Ιστορικό κατάθλιψης	Ελεύθερο λοιπό ατομικό αναμνηστικό	CT ήπια φλοιική ατροφία	Ντονεπεξίλη 5 mg 3 ημέρες αργότερα μανιακό επεισόδιο 10 ημέρες αργότερα επανέναρξη ντονεπεξίλης με βαρύτερο μανιακό επεισόδιο
	Γυναίκα 64 ετών	Διπολική διαταραχή I	Ελεύθερο λοιπό ατομικό αναμνηστικό	Διαταραχές μνήμης	Ντονεπεξίλη 5 mg Μία εβδομάδα μετά υπομανία
Benazzi 1999 [6]	3 γυναίκες και 1 άνδρας 64, 68, 74, 78 ετών				
	Γυναίκα	Μειζων κατάθλιψη		Ήπια ως σοβαρή άνοια	Ντονεπεξίλη 5 mg Μετά από 3-7 ημέρες μανία Αργότερα επανέναρξη ντονεπεξίλης 5 mg Επανεμφάνιση μανίας σε 1 ημέρα
	Γυναίκα	Διπολική διαταραχή I	Αρτηριακή υπέρταση Σακχαρώδης διαβήτης	Ήπια ως σοβαρή άνοια	Ντονεπεξίλη 5 mg Μετά από 3-7 ημέρες υπομανία
	Γυναίκα	Διπολική διαταραχή I	Αρτηριακή υπέρταση Παρκινσονισμός	Ήπια ως σοβαρή άνοια	Ντονεπεξίλη 10 mg Μετά από 3-7 ημέρες υπομανία

	Ανδρας	Παραληρητική διαταραχή	Υπερτροφία προστάτη	Ήπια ως σοβαρή άνοια	Ντονεπεξίλη 5 mg Μετά από 3-7 ημέρες μανία Αργότερα επανέναρξη ντονεπεξίλης 5 mg Επανεμφάνιση μανίας σε 1 ημέρα
Benazzi & Rossi 1999 [7]	Ανδρας 68 ετών		Υπερτροφία προστάτη	Ιστορικό 2 ετών προοδευτικής άνοιας MMSE 22/30 HEΓ επιβράδυνση πρόσθια CT μικρές, ασύμμετρες, αμφοτερόπλευρες εστίες ελαττωμένης πυκνότητας στην εν τω βάθει λευκή ουσία	Ντονεπεξίλη 5 mg Εμφάνιση ψυχωτικής μανίας σε 1 ημέρα Μετά από ένα μήνα εκ νέου χορήγηση ντονεπεξίλης προκάλεσε την ίδια εικόνα
Rao et al. 2008 [8]	Ανδρας 50 ετών	Κατάθλιψη μετά από επέμβαση Οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης και διπολικής διαταραχής	Κρανιοτομή για ανεύρυσμα	MMSE 25/30	Ντονεπεξίλη 5 mg 3 εβδομάδες μετά υπομανία
Collins et al. 2011 [9]	Γυναίκα 76 ετών	Παροδικά καταθλιπτικά συμπτώματα		Ήπια υποφλοιώδης αγγειακή άνοια	Ντονεπεξίλη αρχικά 5 mg με κατοπινή αύξηση στα 10 mg Μέσα σε λίγες εβδομάδες υπομανία
Ehrt et al. 2011 [10]	Γυναίκα 81 ετών	Διπολική διαταραχή		Ήπια άνοια Alzheimer τα τελευταία 3 έτη MMSE 24/30	Ριβασιγμίνη 4,6 mg Μία εβδομάδα μετά μανία

	Ανδρας 76 ετών	Διπολική διαταραχή		Πιθανή άνοια Alzheimer	Γκαλανταμίνη 8 mg Μετά 4 εβδομάδες αύξηση στα 16 mg Μετά 9 ημέρες μανιακό επεισόδιο
Tseng & Tzeng 2012 [11]	Ανδρας 79 ετών	Ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό	Ελεύθερο λοιπό ατομικό αναμνηστικό	Σταδιακή απώλεια μνήμης από 5 μηνών Άνοια Alzheimer MMSE 17/30 CT ήπια φλοιική ατροφία	Ριβασιγμίνη 3 mg Μανιακό επεισόδιο μετά από 3 ημέρες Έναρξη αργότερα ντονεπεξίλης 2,5 mg χωρίς πρόβλημα
Wicklund & Wright 2012 [12]	Γυναίκα 65 ετών	Ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό	Αρτηριακή υπέρταση Σακχαρώδης διαβήτης τ. II Υπερλιπιδαιμία	Επιδείνωση γνωστικών λειτουργιών από 6 ως 12 μηνών Πιθανή άνοια Alzheimer CT & MRI παρεγκεφαλιδική λευκομαλακία, μικροαγγειακή νόσος λευκής ουσίας, κενοτοπιώδη έμφρακτα σε βασικά γάγγλια	Ντονεπεξίλη 5 mg Εμφάνιση μανίας σε 5 ημέρες
Jalal et al. 2014 [13]	Γυναίκα 79 ετών	Διάγνωση διπολικής διαταραχής σε ηλικία 74 ετών	Στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, κολπική μαρμαρυγή,	Διάγνωση άνοιας σε ηλικία 79 ετών Alzheimer με αγγειακά στοιχεία MMSE 15/30 MoCA 7/30 MRI Ατροφία κροταφοβρεγματικά και στον ιππόκαμπο/λευκοαραίωση	Γκαλανταμίνη 8 mg Εμφάνιση μανίας εντός ημερών

			γαστροοισοφα γική παλινδρόμησ η, υποθυρεοειδισ μός	PET ελάττωση μεταβολισμού κροταφοβρεγματικά/ελάττ ωση μεταβολισμού μετωπιαία κατά περιοχές		
Leung 2014 [14]	Ανδρας 70 ετών	Παρανοειδή ς σχιζοφρένει α Εξάρτηση από αλκοόλ Ήπια διαταραχή γνωστικών λειτουργιών	Αρτηριακή υπέρταση Υποθυρεοειδι σμός Σιδηροπενική αναιμία	Διαταραχή γνωστικών λειτουργιών MoCA 13/30	Ντονεπεξίλη 5 mg με αύξηση στα 10 mg μετά από 2 εβδομάδες Εμφάνιση μανίας εντός ημερών μετά την αύξηση δόσης	
Tourian et al. 2014 [15]	Ανδρας 64 ετών	Ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό	Οστεοαρθρίτι δα γονάτων	---	Ντονεπεξίλη Εμφάνιση μανίας εντός λίγων εβδομάδων	
Hategan & Bourgeois 2016 [16]	Γυναίκα 72 ετών	Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό μειζονος κατάθλιψης	Ινομυαλγία Αρτηριακή υπέρταση	Πιθανή άνοια Alzheimer MoCA 15/30 CT σχετικές με την ηλικία χρόνιες μικροαγγειακές αλλοιώσεις στην υποφλοιώδη, περιαγγειακή και εν τω βάθει λευκή ουσία	Ντονεπεξίλη 5 mg που αυξήθηκε στα 10 mg Μέσα σε μία εβδομάδα μανία με ψυχωτικά	

Duan et al. 2018 [17]	Γυναίκα 73 ετών	Ατομικό ιστορικό χρόνιας κατάθλιψης	Εγκεφαλικό έμφρακτο Πιθανή κολπική μαρμαρυγή	Αγγειακή άνοια MRI Πολλαπλές εστίες εγκεφαλομαλακίας σε ΔΕ παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, AP βρεγματικό λοβό και AP γέφυρα, ΑΜΦΩ ισχαιμικές αλλοιώσεις περικοιλιακά και στο ημιοσειδές κέντρο MMSE 18/30	Μεμαντίνη 10 mg Μετά από μία εβδομάδα μανία
-----------------------	-----------------	-------------------------------------	--	--	--

αυτά τα ελλείμματα να ήταν απότοκα της κρανιοτομής στην οποία είχε υποβληθεί για την αντιμετώπιση ανευρύσματος. Ο ασθενής, που είχε οικογενειακό ιστορικό τόσο κατάθλιψης όσο και διπολικής διαταραχής, παρουσίασε υπομανία 3 εβδομάδες μετά την έναρξη αγωγής με ντονεπεξίλη σε δόση 5 mg. Τέλος, ο Benazzi [5] περιέγραψε την περίπτωση 64χρονης για την οποία ανέφερε ως λόγο χορήγησης της ντονεπεξίλης τις διαταραχές μνήμης.

Όλες σχεδόν οι περιπτώσεις εμφάνισης μανίας ή υπομανίας σχετίστηκαν με τη χορήγηση αναστολέων χολινεστεράσης, και ιδιαίτερα ντονεπεξίλης (13/17 περιπτώσεις). Από 2 περιπτώσεις περιγράφονται με τη χρήση γκαλανταμίνης και ριβαστιγμίνης και μόνο μία περίπτωση προκλήθηκε από τη χρήση μεμαντίνης. Επίσης, η μανιακή ή υπομανιακή συμπτωματολογία εμφανίστηκε, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, εντός 3-7 ημερών από τη χρήση ή την αύξηση της δόσης του φαρμάκου. Περιγράφεται εμφάνιση

συμπτωματολογίας εντός 1 ημέρας έως 3 εβδομάδων.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (11/18 ασθενείς) η κλινική εικόνα που εμφανίστηκε μετά τη χορήγηση του αντιανοϊκού φαρμάκου ήταν αυτή της μανίας. Δύο ασθενείς εκδήλωσαν μανία με ψυχωτικά συμπτώματα και 5 ασθενείς εκδήλωσαν υπομανία. Σε 4 περιπτώσεις ξαναδοκιμάστηκε το ίδιο αντιανοϊκό φάρμακο αργότερα με συνέπεια την εκδήλωση παρόμοιας φαρμακοεπαγόμενης κλινικής εικόνας ενώ σε 1 περίπτωση δοκιμάστηκε αργότερα άλλο αντιανοϊκό φάρμακο (αναστολέας χολινεστεράσης και στις 2 περιπτώσεις) χωρίς πρόβλημα. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου οδήγησε σε υποχώρηση των συμπτωμάτων με ή χωρίς την επικουρική χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων για ένα διάστημα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αν και ασυνήθης, μανία μπορεί να προκληθεί για πρώτη φορά σε όψιμη ηλικία από τη χρήση αντιανοϊκών φαρμάκων, ιδιαίτερα της ντονεπεζίλης. Η κλινική εικόνα της μανίας εμφανίζεται σύντομα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Δεν είναι σαφές τι ρόλο μπορεί να διαδραματίζει το ατομικό ή οικογενειακό

ιστορικό διπολικής διαταραχής ή άλλης ψυχιατρικής νόσου. Ίσως χρειάζεται προσοχή, τουλάχιστον κατά τη χορήγηση αντιανοϊκών φαρμάκων σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό διπολικής διαταραχής. Περιορισμό της εργασίας αποτελεί η αναζήτηση μόνο αναφορών περιπτώσεων αλλά ασυνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο εύκολο να διαπιστωθούν από μελέτες τέτοιου είδους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sami M, Khan H, Nilforooshan R. Late onset mania as an organic syndrome: A review of case reports in the literature. *J Affect Disord.* 2015;188:226-231.
2. Dols A, Kupka RW, van Lammeren A, Beekman AT, Sajatovic M, Stek ML. The prevalence of late-life mania: a review. *Bipolar Disord.* 2014;16(2):113-118.
3. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet.* 1972;2(7778):632-635.
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
5. Benazzi F. Mania associated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(11):814-815.
6. Benazzi F. Mania associated with donepezil. *J Psychiatry Neurosci.* 1999;24:468-469.
7. Benazzi F, Rossi E. Mania and donepezil. *Can J Psychiatry.* 1999;44(5):506-507.
8. Rao V, Ovitt L, Robbins B. Donepezil induced hypomania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20(1):107.
9. Collins C, Copeland B, Croucher M. Bipolar affective disorder, type II, apparently precipitated by donepezil. *Int Psychogeriatr.* 2011;23(3):503-504.
10. Ehrh U, Fritze F, Aarsland D. Mania after administration of cholinesterase inhibitors in patients with dementia and comorbid bipolar disorder: two case reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(2):254-256.
11. Tseng WS, Tzeng NS. A rivastigmine-precipitated manic episode in a patient with Alzheimer-type dementia. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(10):1697-1699.

12. Wicklund S, Wright M. Donepezil-induced mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(3):E27.
13. Jalal H, Ganesh A, Lau R, Lysack J, Ismail Z. Cholinesterase-inhibitor Associated Mania: A Case Report and Literature Review. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(2):278-280.
14. Leung JG. Donepezil-induced mania. *Consult Pharm*. 2014;29(3):191-195.
15. Tourian L Jr, Margolese HC, Gauthier S. Donepezil-associated mania in two patients who were using donepezil without a prescription. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(6):753-755.
16. Hategan A, Bourgeois JA. Donepezil-associated manic episode with psychotic features: a case report and review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;38:115.e1-4.
17. Duan JF, Lao CM, Chen JK, Pan F, Zhang CL, Xu WJ, et al. Memantine induces manic episode in a 73-year-old patient with vascular neurocognitive disorder: a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1395-1398.

REVIEW

Anti-dementia drug-induced mania in elderly. Systematic review of case reports

T. Kyziridis

Consultant Psychiatrist, Third University Department of Psychiatry, AHEPA University General Hospital of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Aim. Mania in older age is an infrequent event and should raise suspicion about underlying organic disease or drug-induced side-effect. Anti-dementia drugs, which are frequently used in this age group, may rarely be precipitating factors for mania manifestation. The aim of this study is to search about the relationship between anti-dementia drug use and mania manifestation in elderly people.

Material-Methods. We undertook a literature search on PubMed and Sciencedirect databases to identify case reports of antidementia drug-induced mania presenting over the age of 50. The search was conducted during March 2022.

Results. Thirteen studies were identified comprising 19 patients who presented with mania (without or with psychotic symptoms) or hypomania after the age of 50. One patient, included in a paper with two case reports, was not included in our study due to his age (28 years old). Among the other patients, 17/18 were over age 60. Some had free psychiatric history, others had individual or family history of bipolar disorder or other psychiatric disorder. In the 17 of 18 patients, the clinical picture, which usually emerged in the first week, was induced by cholinesterase inhibitors and in only one case by memantine. Donepezil was the drug most frequently implicated (13/17 patients).

Conclusions. Anti-dementia drugs may induce mania, though rarely, even in patients with free psychiatric history. Among these drugs, caution should be exercised when administering cholinesterase inhibitors, especially donepezil. In order to have more reliable results, longitudinal studies with much greater number of patients are needed.

Keywords: Cholinesterase inhibitors, Drug-induced side effects, Hypomania, Mania, Memantine

T. Kyziridis. Anti-dementia drug-induced mania in elderly. Systematic review of case reports. Scientific Chronicles 2024; 29(2): 176-186

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Θεοχάρης Κυζιρίδης, E-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr